

論文内容の要旨

報告番号		氏名	佐藤 慎哉
Sulforaphane inhibits liver cancer cell growth and angiogenesis スルフォラファンの肝癌発育抑制効果および血管新生抑制効果に関する基礎的検討			

【背景】Nrf2 活性化剤であるスルフォラファン(sulforaphane: SFN)はブロッコリースプラウトに多く含まれており、この成分は抗酸化作用や抗線維化作用を有するだけでなく、様々な癌種に対する抗腫瘍効果も報告されているが、肝癌に対する効果は十分に解明されていない。今回我々は、肝癌に対する SFN の抗腫瘍効果とその作用機序に関して基礎的に検討した。

【方法】In vitro の実験系では、2 種類のヒト肝癌細胞株 (HepG2、Huh-7) を用いて SFN の肝癌増殖に対する効果を WST-1 assay で検討し、細胞周期マーカーおよび Nrf2 の標的遺伝子発現の変化を RT-PCR 法を用いて検討した。In vivo の実験系では、ヌードマウス (BALB/cSlc-nu/nu, 6wks) の左右両側背部の皮下にこれらの肝癌細胞株を 3×10^6 個ずつ接種した Xenograft モデルを作成し、コントロール群と SFN 投与群(経口 $5 \mu\text{mol/日}$)に分けて腫瘍体積の経時的な変化を測定した。約 5 週後に麻酔下で犠死させてから採取した皮下腫瘍を組織学的に検討した。

【結果】In vitro 実験系で両細胞株の細胞増殖は、SFN 投与によりいずれも用量依存的に抑制されており、Nrf2 標的遺伝子 (HO-1、MRP2、NQO1) の mRNA 発現は上昇していた。細胞周期マーカーの検討では cell cycle arrest が誘導されている可能性が考えられた。Xenograft モデルを用いた実験では、肝癌細胞株の接種後 5 週目における腫瘍体積は対照群に比べて半減していた。また免疫組織学的検討により、SFN 投与群で Ki67 陽性細胞数が対照群と比較して明らかに減少しており、腫瘍細胞の増殖抑制が確認された。さらに、SFN 投与群では CD34 陽性領域が対照群と比較して減少していた。In vitro 実験系の解析と同様に、In vivo 実験系の腫瘍組織における Nrf2 標的遺伝子は発現が増強していた。

【考察】本実験では SFN は in vitro、in vivo でともに肝細胞癌の増殖を抑制した。その機序として Nrf2 経路について着目したところ、SFN 投与により Nrf2 の標的遺伝子発現が亢進していた。さらに、Xenograft モデルの皮下腫瘍組織の CD34 免疫染色では、SFN 投与によりその陽性領域が減少していたことから血管新生が抑制されている可能性が示唆された。

【結語】ヒト肝癌細胞株に対して SFN は細胞増殖抑制効果および血管新生抑制効果を示す可能性が示唆された。そのため、SFN は肝細胞癌に対する治療選択の一つになりうる事が期待される。